

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-135968

(43)Date of publication of application : 17.05.1994

(51)Int.Cl.

C07D491/107

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/415

C07D495/10

//(C07D491/107

C07D233:00

C07D311:00)

(C07D495/10

C07D233:00

C07D335:00)

(21)Application number : 04-288650

(71)Applicant : SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD

(22)Date of filing : 27.10.1992

(72)Inventor : KURONO MASATSUNE

BABA YUTAKA

YAMAGUCHI TAKUJI

UNNO RYOICHI

KIMURA HIROMOTO

INAGAKI HIDEAKI

TOMITANI NOBORU

SUZUKI TAKESHI

BAN MASATOSHI

HIBI CHIIRO

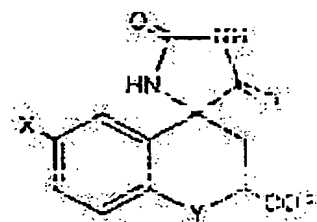
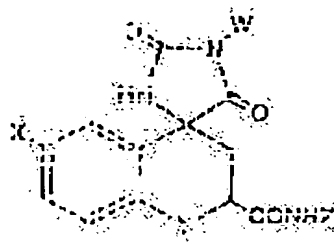
SAWAI KIICHI

(54) HYDANTOIN DERIVATIVE, ITS SALT AND MAILLARD REACTION INHIBITOR CONTAINING THE COMPOUND AS ACTIVE COMPONENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new compound having high Maillard reaction inhibiting action and low toxicity and useful as an agent for the prevention and treatment of diabetic complications, various diseases caused by aging, arteriosclerosis, etc.

CONSTITUTION: The compound of formula I [W is H or amino; X is H, halogen, 1-6C alkyl, etc.; Y is O or S; Z is H or NHR (R is H, 1-6C acyl, methyl- substituted phenylsulfonyl, etc.); Z is not H when W is H; the steric structure is not (2S,4S) when W is H and Z is NH₂], e.g. (2R,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'imidazolidine]-2-carbohydrazide. The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II (R₃ is halogen or 1-6C alkoxy) with a compound of the formula H₂NNHR₄ (R₄ is H, acyl, alkoxy carbonyl, etc.).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 22.10.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3267698

[Date of registration] 11.01.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

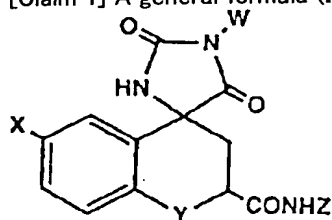
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

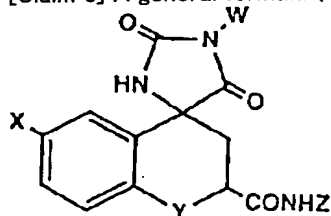
[Claim 1] A general formula (I) [Formula 1]



Example 95-[N- The 5-carboxymethyl-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine compounded according to the method indicated by manufacture JP,46-15936,B of carbamoyl methyl]-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON (4-ethoxycarbonyl phenyl) in 4-ON O[Type W Means Hydrogen Atom or Amino Group. X - Hydrogen Atom, a halogen atom and C1-C6 an alkyl group - or - C1-C6 An alkoxy group is meant. Y an oxygen atom or a sulfur atom - meaning - Z a hydrogen atom - or - -NHR Radical [R - a hydrogen atom - C1-C6 An acyl group, a methylation phenyl sulfonyl radical, COCF3 A radical and COOR1 Radical (R1 means the alkyl group of C1-C6) or - -COCH(NH2) (CH2) nCH3 A radical is meant. n] which means the integer of 0-2 - however - W Case where a hydrogen atom is meant Z A hydrogen atom is not meant. moreover - W a hydrogen atom - meaning - and - Z -NH2 the case where it means - the spacial configuration (2S, 4S) it is - hydantoin shown by) which a thing removes A derivative and its salt.

[Claim 2] a hydantoin derivative - (1) -(R [2], 4S) 6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide - (2) (2S, 4R) -6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide - (3) (2R, 4R) -6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide - (4) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-acetyl) KARUBO hydrazide - (5) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-4-methylphenyl sulfonyl) KARUBO hydrazide - (6) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-tert-butoxycarbonyl) KARUBO hydrazide - (7) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-2-amino propionyl) KARUBO hydrazide - (8) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' - chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-trifluoro acetyl) KARUBO hydrazide - (9) (2S, 4S) -1'-amino-6-fluoro - 2', 5' - Chroman -4 and dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide and (10) -(2S, 4S) 1' - amino-6-fluoro-2', 5'- Claim characterized by being chosen out of a chroman -4 and dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxamide 1 A hydantoin derivative and its salt of a publication.

[Claim 3] A general formula (II) [Formula 2]



in [type W means a hydrogen atom or the amino group. X A hydrogen atom, a halogen atom, C1-C6 an alkyl group - or - C1-C6 an alkoxy group - meaning - Y an oxygen atom or a sulfur atom - meaning - Z a hydrogen atom - or - -NHR Radical [R - a hydrogen atom, the alkyl group of C1-C6, the acyl group of C1-C6, and radical [Formula 3]



(R2 means the alkyl group of a hydrogen atom, a halogen atom, and C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6) A

naphthyl group, a pyridyl radical, a furil radical, a thienyl group, a methylation phenyl sulfonyl radical, COCF₃ A radical and COOR₁ Radical (R₁ means the alkyl group of C₁-C₆) or — —COCH(NH₂) (CH₂)_nCH₃ A radical is meant. n 0-2] which means an integer — however — W and — Z Maillard reaction inhibitor characterized by making into an active principle the hydantoin derivative shown by) except the case where both hydrogen atoms are meant, or its salt.

[Claim 4] an active principle — (1) —(2S, 4S) 6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide — (2) (2R, 4S) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide — (3) (2S, 4R) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide — (4) (2R, 4R) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide — (5) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-(N'-methyl) KARUBO hydrazide — (6) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo

SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-phenyl) KARUBO hydrazide — (7) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and

- dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-4-chlorophenyl) KARUBO hydrazide — (8) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' —

chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-4-methoxyphenyl) KARUBO hydrazide — (9) (2S, 4S)

-6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-4-naphthyl) KARUBO hydrazide —

(10) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-acetyl) KARUBO

hydrazide — (11) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-(N'-4-methylphenyl sulfonyl) KARUBO hydrazide — (12) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' —

chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-tert-butoxycarbonyl) KARUBO hydrazide — (13) (2S, 4S)

-6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-2-amino propionyl) KARUBO

hydrazide — (14) (2S, 4S) -6-fluoro-2' and 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-trifluoro

acetyl) KARUBO hydrazide — (15) () 2S and 4S-1 — '- amino-6-fluoro-2', 5' — chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide and (16) -(2S, 4S) 1 — '- amino-6-fluoro-2', 5' — a - dioxo SUPIRO

[chroman -4 — it was chosen as a 4'-imidazolidine]-2-carboxamide list out of these salts — at least — 1 Claim

characterized by being the thing of ** 3 A Maillard reaction inhibitor of a publication.

[Claim 5] claim for prevention of diabetic complications, or a therapy 3 or — 4 A Maillard reaction inhibitor of a publication.

[Claim 6] claim for prevention of arteriosclerosis, or a therapy 3 or — 4 A Maillard reaction inhibitor of a publication.

[Claim 7] claim for prevention of aging, or a therapy 3 or — 4 A Maillard reaction inhibitor of a publication.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the Maillard reaction inhibitor which makes these an active principle at a hydantoin derivative and its salt list.

[0002]

[Description of the Prior Art] It is nonenzymatic glycosylation in recent years as a cause of the senile change accompanying many diseases, arteriosclerosis, and aging in accordance with diabetes mellitus. (nonenzymatic glycosylation) Saccharification of the protein to twist (Maillard reaction) It is observed.

[0003] As the initial stage, first, reducing sugar and the proteinic amino group produce GURIKESHON, and a Maillard reaction begins from forming an AMADORI transition product. Compound which carried out the bridge formation polymerization when this advanced further [This compound is written as AGE (advanced glycosylation end products) below]. It is generated. AGE It is the material which presents a yellowish brown color and emits fluorescence, and has the property which combines with the protein which exists in near and forms bridge formation. AGE The protein in which bridge formation was formed is presumed to be what produces a failure in various organizations.

[0004] in the case of diabetes mellitus, in proportion to a rise of blood sugar, this protein is nonenzymatic — cause that this causes diabetic complications although saccharification increases 1 It is supposed that it will become **. A.Cerami "Metabolism", and [Vol.28, page 431 (1979) and V.M.Monier "New England Journal of Medicine", Vol.314 and page 403] (1986). This process is also hyperplasy of a low film [machine / mesangium] in which the depression of the hyperplasy in ***** of the thin blood vessel which it is also considered the cause of aging again, for example, is followed on senile cataract, the lesion of atherosclerosis, and aging, and the kidney is caused. AGE Involving is checked. [M.Brownlee "Science", Vol.232, and page 1629] (1986).

[0005] Brown Lee (M.Brownlee) etc. — aminoguanidine controls the above-mentioned Maillard reaction — reporting — The above-mentioned aminoguanidine came to attract attention from [above-mentioned "Science", Vol.232, page 1629 (1986)], and this as drugs which prevent the disease accompanying aging. However, since the usefulness of aminoguanidine is offset by that toxicity and chronic administration is generally needed for this kind of disease, that toxicity has been a big technical problem on the therapy. that is, the material which checked effectively the place to current and the Maillard reaction in the living body, and was excellent in safety is ***** — the actual condition is not carried out.

[0006]

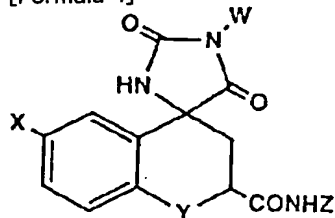
[Problem(s) to be Solved by the Invention] Therefore, it is in the purpose of this invention enabling prevention and the therapy of many diseases which are excellent in Maillard reaction inhibitory action, and offer a compound with low toxicity, and are followed on diabetic complications, arteriosclerosis, and aging by this.

[0007]

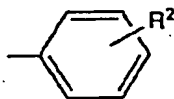
[The means and operation] which solve a technical problem the place which did broad research for preventing or treating many above-mentioned diseases when this invention person etc. checks a Maillard reaction in quest of the useful compound — the following general formula (II) it has Maillard reaction inhibitory action with powerful hydantoin derivative shown and its salt, and is ***** about a toxic low thing — it carries out and came to complete this invention.

[0008]

[Formula 4]

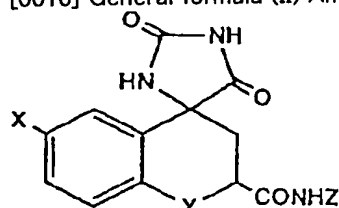


in [type W means a hydrogen atom or the amino group. X A hydrogen atom, a halogen atom, C1-C6 an alkyl group — or — C1-C6 an alkoxy group — meaning — Y an oxygen atom or a sulfur atom — meaning — Z a hydrogen atom — or — -NHR Radical [R — a hydrogen atom, the alkyl group of C1-C6, the acyl group of C1-C6, and radical [Formula 5]

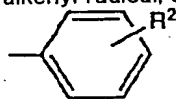


(R2 means the alkyl group of a hydrogen atom, a halogen atom, and C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6) A naphthyl group, a pyridyl radical, a furil radical, a thienyl group, a methylation phenyl sulfonyl radical,) except the case where both COCF(s)3 mean a hydrogen atom A radical and COOR1 Radical (R1 means the alkyl group of C1-C6) or — —COCH(NH2) (CH2) nCH3 a radical — meaning — n 0-2 an integer is meant — however — W and — Z [0009] In the above-mentioned compound by this invention, a halogen atom can be fluorine, chlorine, a bromine, or iodine. An alkyl group is a carbon number. 1-6 They are the shape of a straight chain, the shape of a branch chain cable, and an annular alkyl group. An alkoxy group is a carbon number similarly. 1-6 The shape of a straight chain, the shape of a branch chain cable, and an annular alkoxy group are meant. The salt of a compound means what can be permitted as physic, and specifically means the salt with cations, such as sodium, a potassium, and magnesium. In addition, it is in the compound by this invention. 4 Although the stereoisomer of a seed exists, this invention is aimed also at racemic modification which is those mixture in these isomer lists.

[0010] General formula (II) Among the compounds shown, it is a general formula. (III) [Formula 6]

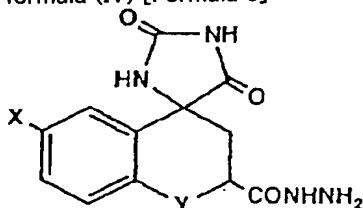


X in [type means the alkyl group of a hydrogen atom, a halogen atom, and C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6, Y means an oxygen atom or a sulfur atom, and Z is —NHR radical. (R is a hydrogen atom, the alkyl group of C1-C6, an alkenyl radical, and a radical) [Formula 7]



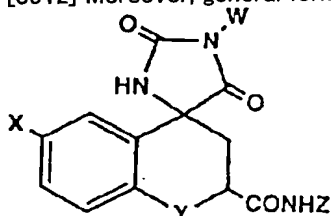
(R2 means the alkoxy group of a hydrogen atom, the alkyl group of C1-C6, a halogen atom, or C1-C6) The hydantoin derivative shown by] which means a naphthyl group, a pyridyl radical, a furil radical, or a thienyl group, or its salt has aldose reductase inhibitory action. Patent application is made as a compound effective in prevention and the therapy of diabetic complications, and the process is also indicated by the open official report. (publication number 3-106885 official report) .

[0011] The place where this invention person etc. investigated Maillard reaction inhibitory action about compounds, such as this, and the derivative of those this time, and all showed activity. these compounds — especially — general formula (IV) [Formula 8]



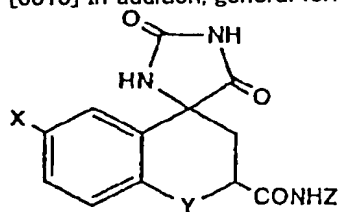
The compound shown in (X in a formula means the alkyl group of a hydrogen atom, a halogen atom, and C1-C6 or the alkoxy group of C1-C6, and Y means an oxygen atom or a sulfur atom) has the outstanding effect, and it became clear that it is very promising as a Maillard reaction inhibitor.

[0012] Moreover, general formula (II) Among the compounds shown, it is a general formula. (I) [Formula 9]



in [type W means a hydrogen atom or the amino group. X A hydrogen atom, a halogen atom, C1-C6 an alkyl group — or — C1-C6 An alkoxy group is meant. Y an oxygen atom or a sulfur atom — meaning — Z a hydrogen atom — or — —NHR Radical [R — a hydrogen atom — C1-C6 An acyl group, a methylation phenyl sulfonyl radical, COCF3 A radical and COOR1 Radical (R1 means the alkyl group of C1-C6) or — —COCH(NH2) (CH2) nCH3 A radical is meant.

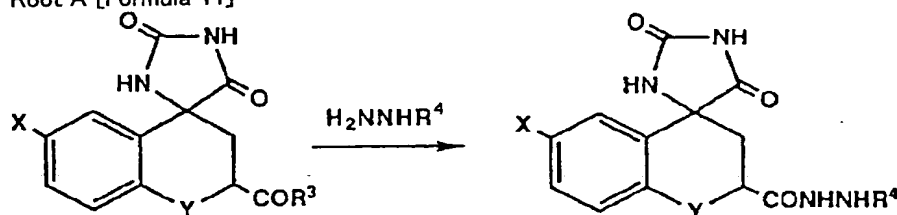
n] which means the integer of 0-2 — however — W Case where a hydrogen atom is meant Z A hydrogen atom is not meant, moreover — W a hydrogen atom — meaning — and — Z -NH₂ the case where it means — the spacial configuration (2S, 4S) it is — hydantoin derivative shown by] which a thing removes And the salt is new material. [0013] In addition, general formula (I) Among the compounds shown, it is a general formula. (V) [Formula 10]



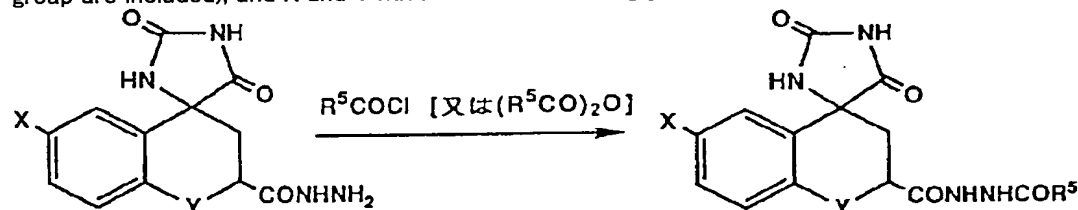
X in [type means the alkyl group of a hydrogen atom, a halogen atom, and C1-C6, or the alkoxy group of C1-C6. Y An oxygen atom or a sulfur atom is meant and it is Z. - NHR Radical [R The acyl group of C1-C6, a methylation phenyl sulfonyl radical and COCF₃ A radical and COOR₁ Radical (R₁ means the alkyl group of C1-C6) or — -COCH(NH₂) (CH₂)_nCH₃ A radical is meant. n 0-2 The hydantoin derivative shown by]] which means an integer, or its salt is a compound. (IV) Are very useful as a prodrug. the case where prodrugs, such as this, administer orally — absorptivity — raising (improvement in extent of bioavailability) — moreover, extension of reaction time (drug effect durability) etc. — it became clear that it brought.

[0014] General formula (I) The compound shown is the following. 3 It is easily compoundable depending on any of the root they are.

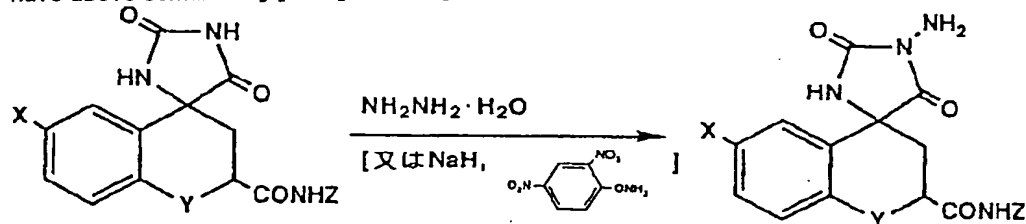
Root A [Formula 11]



[R₃ means the alkoxy group of a halogen atom and C1-C6, R₄ means hydrogen atom, acyl, alkoxy carbonyl, methylation phenyl sulfonyl, trifluoromethyl carbonyl, and amino alkyl group (protection and deprotection of the amino group are included), and X and Y have above semantics.] [0015] Root B [Formula 12]



[R₅ means trifluoromethyl and amino alkyl (the protection deprotection of the amino group is included), and X and Y have above semantics.] [0016] Root C [Formula 13]



(Z means a hydrogen atom or the amino group, and X and Y have above semantics) [0017] In addition, the starting material in the case of compounding by each above-mentioned root is Provisional Publication No. 63-57588 And publication number 3-106885 It can manufacture easily by the method currently indicated by the official report. [0018]

[The pharmaceutical form and dose] in the case of considering as physic It can also make with liquid preparations [like a solution, suspension, and an emulsion] that whose there is no exceptional limit in the pharmaceutical form in the case of pharmaceutical-preparation-izing it, using the compound by this invention or its salt as an active principle, therefore it makes with a tablet, a pill, a capsule, powder, a granule, and solid preparations like suppositories it is also, and these pharmaceutical preparation-ization can be performed with a conventional method.

[0019] When making with solid preparations, excipients, such as starch, a lactose, a glucose, calcium phosphate,

magnesium stearate, and gum arabic, can be used, and if required, lubricant, a binder, disintegrator, coating, a coloring agent, etc. can be used.

[0020] When making with liquid preparations, a stabilizing agent, a dissolution assistant, a suspending agent, an emulsifier, a buffer, a preservative, etc. can be used.

[0021] although it depends for the dose of the compound by this invention, or its salt on factors, such as the class, a pharmaceutical form, a degree of a disease, and a patient's age, — usually — an adult — receiving — 0.1–500 mg/day a degree — especially — 1–150 mg/day A degree is suitable.

[0022]

[Example] etc. Next, the example of reference, the example of manufacture, the example of a drug effect pharmacological test, the example of a toxicity test, and the example of pharmaceutical preparation are hung up, and these explain this invention still more clearly and concretely. in addition, a configuration is shown "2R", "2S", and "4R", and — "4S" italic type — with — **** — although it should display, since it becomes an external character — the usual alphabetic character — with — **** — it displays.

[0023] example of reference 1 2S and (4S)-6-fluoro-2' and 5' — a chroman -4 and - dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid n-propyl ester (2S, 4S)-6-fluoro-2' and 5' — the - dioxo SUPIRO [chroman -4 — 4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid 5.0g (56mmol), n-propyl alcohol 20ml (268mmol) And benzene 5.0ml (56mmol) In a solution, it is a sulfuric acid. 125ml (2.35mmol) It is dropped, a water separator is attached and it is 5. Time amount reflux was carried out. A reaction solution is condensed and it is 5% to nothing and this concentration liquid in a moiety. Sodium hydrogencarbonate 50ml And ethyl acetate 100ml In addition, the ethyl-acetate extract was performed. It is water to the residue which was made to dry an ethyl-acetate layer with anhydrous sodium sulfate, was made to distill off a solvent subsequently to the bottom of reduced pressure, and was obtained. 50ml It adds. 1 It is a request compound by carrying out time amount stirring, and ****(ing) and drying the depositing crystal. 5.60g (97.1%) It obtained.

[0024] Melting point : 197–200 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3340, 3265, 1788, 1750, and 1720.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 322 (M+), 192.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) delta ppm:0.92 (3H, t), 1.68 (2H, sextet), 2.21, 2.63 (2H, m) 4.20 (2H, t), 5.38 (1H, dd), 6.90–7.50 (3H, m) 8.48 (1H, s) 11.10 (1H, s) .[alpha] D (26 degrees C): +165 degree (c = 1.0, methanol) [0025] Example of reference 2(2S, 4S)-6-fluoro - 2', example of chroman -4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide reference 1 By the method of a publication It was obtained. (2S, 4S) -6-fluoro - 2', a chroman -4, a 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid n-propyl ester 9.25g (28.7mmol), N-propyl alcohol 24.5ml (327mmol) And toluene 18ml (169mmol) In a solution, it is hydrazine hydrate. 2.21ml (57.4mmol) It is 7 moreover. Time amount heating reflux was carried out. Next, 15 to 20 degree C 15 After carrying out time amount stirring, the depositing crystal is ****(ed), and it is n-propyl alcohol. 30ml It washed and the colorless crystal was obtained. It is a request compound by making this crystal ***** from ethanol. 5.77g (68.4%) It obtained.

[0026] Melting point : 277–278 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3450, 3330, 3060, 1775, 1725, and 1660.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 294 (M+), 235 and 192.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) delta ppm:2.13 (1H, dd), 2.40 (1H, dd), 4.39 (2H, s), 5.10 (1H, dd), 6.9 –7.2 (3H, m) 8.38 (1H, s), 9.59 (1H, s) 11.00 (1H, s) .[alpha] D (25 degrees C): +139 degree (c = 1.0, methanol) [0027] Example of reference 3(2S, 4S)-6-fluoro - 2', example of chroman -4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-methyl) KARUBO hydrazide reference 1 By the method of a publication It obtained. (2S, 4S) -6-fluoro - 2', a chroman -4, a 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid n-propyl ester 30.0g (93.1mmol) n-propanol 800ml It dissolves. It is methylhydrazine 44.2g (931mmol) to this solution. It adds and is under an argon air current. 18 Time amount heating reflux was carried out. After reaction termination, the reaction solution was condensed under reduced pressure and a moiety, nothing, and the depositing crystal were separated. Filtrate is further condensed under reduced pressure and it is water to residue. 100ml It is a request compound as a colorless crystal by adding, separating the depositing crystal and making it dry under reduced pressure. 20.3g (70.9%) It obtained.

[0028] Melting point : 276–278 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3430, 3060, 1775, 1730, and 1660.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 308 (M+), 278, 235, and 192.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) delta ppm:2.12 (2H, dd), 2.41 (1H, dd), 2.47 (3H, s), 4.97 (1H, brs), 5.09 (1H, dd), 6.9 –7.2 (3H, m) 8.39 (1H, s), 9.85 (1H, s) 11.02 (1H, s) .[alpha] D (25 degrees C): +137 degree (c = 1.0, methanol) [0029] example of reference 4 2S, (4S)-6-fluoro - 2', the 5' chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-phenyl) KARUBO hydrazide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-dioxo SUPIRO [chroman -4, 4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid 20.0g (71.4mmol) Thionyl chloride 24.9ml (3.57 mols) It adds to inside and is 22. Time amount heating reflux was carried out. Subsequently, thing for which a superfluous thionyl chloride is distilled off under reduced pressure (2S, 4S) -6-fluoro - 2' and the rough crystal of chroman -4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxylic-acid chloride were obtained quantitatively. It is N,N-dimethylformamide about this acid chloride. 200ml It dissolves and is phenylhydrazine 15.6g (143mmol) to this solution. And triethylamine 14.4g (143mmol) It adds. 25 degrees C 18 Time amount stirring was carried out. It is distilled water to a reaction mixture. 600ml It added and ethyl acetate extracted. The ethyl-acetate layer was extracted and rinsed, it dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. It is a silica gel column chromatography about the obtained residue. (CH₂Cl₂:MeOH = 20: 1) Crystal obtained by carrying out separation purification 50% It is a request compound as a colorless needle shape crystal by making it recrystallize [ethanol]. 17.4g (65.9%) It obtained.

[0030] Melting point : 254–255 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3520, 3400, 3060, 1775, 1735, and

1670.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 370 (M+), 307, 278, 235, and 192.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.19 (1H, dd), 2.52 (1H, dd), 5.20 (1H, dd), 6.7 –6.8 (5H, m) 6.9 –7.2 (3H, m) 7.84 (1H, s), 8.39 (1H, s) 10.25 (1H, s) 11.02 (1H, s) .[alpha] D (25 degrees C): +130 degree (c = 1.0, methanol) [0031] Example of reference 5(2S, 4S)-6-fluoro – 2', example of chroman –4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-4-chlorophenyl) KARUBO hydrazide reference 3 It is made to be the same as that of the method of a publication. However, instead of [of phenylhydrazine] 4-chlorophenyl hydrazine 20.4g (143mmol) It is 21.7g (75.1%) about a request compound by using. It obtained.

[0032] Melting point : 169–171 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3510, 3400, 3060, 1775, 1735, and 1670.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 404 (M+), 192.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.19 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 5.26 (1H, dd), 6.9 –7.2 (3H, m) 7.18 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.36 (1H, s) 10.27 (1H, s) 11.01 (1H, s) .[alpha] D (25 degrees C): +121 degree (c = 1.0, methanol) [0033] Example of reference 6(2S, 4S)-6-fluoro – 2', example of chroman –4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-4-methoxyphenyl) KARUBO hydrazide reference 3 It is made to be the same as that of the method of a publication. However, instead of [of phenylhydrazine] 4-methoxyphenyl hydrazine 19.7g (143mmol) It is a request compound by using. 22.3g (78.0%) It obtained.

[0034] Melting point : 154–157 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3400, 3060, 1775, 1730, and 1690.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 400 (M+), 137.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.22 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 5.23 (1H, dd), 6.6 –7.2 (7H, m) 7.51 (1H, d), 8.38 (1H, s), 10.22 (1H, d) 11.03 (1H, s) .[alpha] D (25 degrees C): +127 degree (c = 1.0, methanol) [0035] Example of reference 7(2S, 4S)-6-fluoro – 2', example of chroman –4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-1-naphthyl) KARUBO hydrazide reference 3 It is made to be the same as that of the method of a publication. However, instead of [of phenylhydrazine] 1-naphthyl hydrazine 20.4g (143mmol) It is a request compound by using. 22.7g (75.8%) It obtained.

[0036] Melting point : 285–288 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3370, 3330, 3060, 1780, 1735, and 1680.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 420 (M+), 143.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.27 (1H, dd), 2.55 (1H, dd), 5.36 (1H, dd), 6.7 –8.2 (10H, m) 8.34 (1H, s), 8.38 (1H, s) 10.40 (1H, s) 11.03 (1H, s) .[alpha] D (25 degrees C): +131 degree (c = 1.0, methanol) [0037] Example of manufacture 1(R [2], 4R)-6-fluoro – 2', example of chroman –4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide reference 2 It is made to be the same as that of the method of a publication. However, it is a start raw material. (2R, 4R) –6-fluoro – 2', a chroman –4, a 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid n-propyl ester (9.25g, 28.7mmol) By using Request compound 5.33g (63.2%) It obtained.

[0038] melting point : 277–278 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3450, 3330, 3060, 1775, 1725, and 1660.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 294.(M+) 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.14, 2.39 (2H, m) 4.36 (2H, s), 5.11 (1H, dd), 6.93–7.17 (3H, m) 8.33 (1H, s), 9.54 (1H, s) 10.98 (1H, s) .[alpha] D (25 degrees C): –161 degree (c = 1.0, methanol) [0039] Example of manufacture 2(R [2], 4S)-6-fluoro – 2', example of chroman –4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide reference 2 It is made to be the same as that of the method of a publication. However, it is a start raw material. (2R, 4S) –6-fluoro – 2', a chroman –4, a 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid n-propyl ester (9.25g, 28.7mmol) By using Request compound 4.00g (47.4%) It obtained.

[0040] melting point : 171–175 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3430, 3330, 3060, 1775, 1725, and 1665.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 294.(M+) 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.22, 2.34 (2H, m) 4.37 (2H, s), 4.57 (1H, dd), 6.84–7.21 (3H, m) 8.84 (1H, s), 9.48 (1H, brs) 10.98 (1H, br) .[alpha] D (25 degrees C): –99 degree (c = 1.0, methanol) [0041] Example of manufacture 3(2S, 4R)-6-fluoro – 2', example of chroman –4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide reference 2 It is made to be the same as that of the method of a publication. However, it is a start raw material. (2S, 4R) –6-fluoro – 2', a chroman –4, a 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid n-propyl ester (9.25g, 28.7mmol) By using Request compound 3.64g (43.1%) It obtained.

[0042] melting point : 168–171 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3430, 3330, 3050, 1775, 1725, and 1665.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 294.(M+) 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.22, 2.34 (2H, m) 4.37 (2H, s), 4.57 (1H, dd), 6.83–7.21 (3H, m) 8.83 (1H, s), 9.48 (1H, brs) 10.98 (1H, br) .[alpha] D (25 degrees C): +97 degree (c = 1.0, methanol) [0043] example of manufacture 4 2S, (4S)-6-fluoro – 2', the 5 'chroman –4 and – dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-4-methylphenyl sulfonyl) KARUBO hydrazide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-dioxo SUPIRO [chroman –4, 4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid 6.85g (24.5mmol) Thionyl chloride 70ml (960mmol) Heating reflux was added and carried out for 18 hours. It distills off under reduced pressure of a superfluous thionyl chloride, and is residue. ((2S, 4S) –6-fluoro-2' and chroman –4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carbonyl chloride) It obtained. This residue DMF 70ml It dissolves and is triethylamine 3.90ml (28.0mmol) to this. It reaches. p-toluene sulfonyl hydrazide 4.56g (24.5mmol) is added and it is 20 to 25 degree C. 4 Time amount stirring was carried out. It is water to a reaction mixture. 30ml It is in 1N-hydrochloric-acid aqueous solution moreover. pH 1 Ethyl acetate extracted, after carrying out. Reduced pressure distilling off of the solvent is carried out for an organic layer after desiccation with a sodium sulfate, and it is residue. 6.66g It obtained. It is separation purification by the silica gel column chromatography about this residue. (EtOAc:n-hexane =2: an expansion solvent, 1) It is the request compound of a colorless crystal by carrying out. 5.09g (46.4%) It obtained.

[0044] Melting point : 164–166 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3264, 1779, 1732, 1597, 1491, and 1165.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 448 (M+), 390, 264, and 193.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:1.95 (1H, dd), 2.23 (1H, dd), 2.38 (3H, s), 5.07 (1H, dd), 6.97 (2H, m), 7.15 (1H, td), 7.37 (2H, d), 7.71 (2H, d) 8.37 (1H, s) 9.98 (1H, s) 10.65 (1H, s) 11.05 (1H, s) . [0045] example of manufacture 5 2S, (4S)-6-fluoro – 2', the 5 'chroman –4 and – dioxo

SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-tert-butoxycarbonyl) KARUBO hydrazide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-dioxo SUPIRO [chroman -4, 4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid 10.0g (35.7mmol) Thionyl chloride 100ml (1.37 mols) It adds and is 18. Time amount heating reflux was carried out. It distills off under reduced pressure of a superfluous thionyl chloride, and is residue. [(2S, 4S)-6-fluoro-2' and chroman -4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carbonyl chloride] It obtained. This residue DMF 100ml It dissolves and is triethylamine to this. 9.94ml (71.4mmol) It reaches. tert-butoxy cull BAZATO 4.71g (35.6mmol) is added and it is 20 to 25 degree C. 4 Time amount stirring was carried out. It is water to a reaction mixture. 100ml It adds and is in 1N-hydrochloric-acid aqueous solution. pH 3 Ethyl acetate extracted, after carrying out. Reduced pressure distilling off after desiccation and of the solvent is carried out for an organic layer with a sodium sulfate, and it is residue. 6.40g It obtained. It is separation purification by the silica gel column chromatography about this residue. (EtOAc:n-hexane= 2: an expansion solvent, 1) It is the request compound of a colorless crystal by carrying out. 4.80g (34.1%) It obtained.

[0046] Melting point : 165-167 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3281, 1779, 1732, 1491, 1262, and 1163.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 294 (M+100), 235, 192, and 164.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:1.41 (9H, s), 2.11 (1H, t), 2.44 (1H, d), 5.16 (1H, d), 7.00 (2H, m), 7.17 (1H, td), 8.42 (1H, s), 8.93 (1H, s), 10.13 (1H, s), 11.08 (1H, s)

[0047] example of manufacture 6 (2S, 4S)-6-fluoro-2', the 5' chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-acetyl) KARUBO hydrazide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-dioxo SUPIRO [chroman -4, 4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid 10.0g (35.7mmol) Thionyl chloride 100ml (1.37 mols) It adds and is 17. Time amount heating reflux was carried out. It distills off under reduced pressure of a superfluous thionyl chloride, and is residue. [(2S, 4S)-6-fluoro-2' and chroman -4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO nil chloride] It obtained. This residue DMF 50.0ml It dissolves and is triethylamine about this. 6.00ml (43.1mmol) And aceto hydrazide 2.65g (35.8mmol) DMF 50.0ml It drops and ranks second in a solution. 20 to 25 degree C 19 Time amount stirring was carried out. It is water to the residue which distilled off under reduced pressure of a reaction solvent and was obtained. 100ml It added, and it stirred and the produced crystal was separated. It is the request compound of a colorless crystal by making the obtained crystal recrystallize from a methanol. 7.71g (64.3%) It obtained.

[0048] Melting point : 286-295 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3403, 3355, 3182, 1781, 1734, 1637, and 1489.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 336 (M+), 294, 262, and 192.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:1.88 (3H, s), 2.15 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 5.20 7.00 (2H, m) (1H, dd), 7.17 (1H, td), 8.44 (1H, s), 9.90 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.18 (1H, s)

[0049] example of manufacture 7 (2S, 4S)-6-fluoro-2', the 5' chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-trifluoro acetyl) KARUBO hydrazide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-dioxo SUPIRO [chroman -4, 4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide 8.00g (27.2mmol) It is a desiccation pyridine under an argon ambient atmosphere. 80ml It dissolves and is -20 degrees C. It cooled. In this, it is anhydrous trifluoroacetic acid. 3.90ml (27.6mmol) It was dropped gradually. 5 -15 degree C 20 After carrying out time amount stirring, the solvent was distilled off under reduced pressure. It is the request compound of a colorless crystal by carrying out suspension of the obtained oily matter to water-ethyl acetate, separating the produced crystal, and drying. 10.6g (99.3%) It obtained.

[0050] melting point : 167-169 degree-C.IR Spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3426, 3283, 3227, 1726, 1692, 1570, 1491, 1213, 1194, and 1165.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 390 (M+), 262, 234, 219, and 192.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:2.13 (1H, t), 2.53 (1H, d), 5.27 (1H, d), 7.03 (2H, m), 7.19 (1H, td), 8.43 (1H, s), 10.80 (1H, s), 11.10 (1H, s)

[0051] Example of reference 8 N-tert-butoxycarbonyl-L-alanyl hydrazide N-tert-butoxycarbonyl-L-alanine 10.0g (52.9mmol) 10.2g (73.8mmol) of and potassium carbonate Acetone 100ml Suspension was carried out. In this, it is 6.00ml (63.4mmol) of dimethyl sulfates. It is dropped and is ten to 15 degree C. 15 Time amount stirring was carried out. It is a methanol to a reaction solution. 5.0 ml It added, the produced crystal was ****(ed) and filtrate was distilled off under reduced pressure. Dichloromethane is added to residue, insoluble matter is ****(ed), a solvent is distilled off, and it is colorless oil-like methyl. N-tert-butoxycarbonyl-2-amino propionate 10.7g (quantitive) It obtained. It is a methanol about this oily matter. 50ml It dissolves and is a hydrazine mono-hydrate to this. 10.3ml (212mmol) It adds and is 15 to 20 degree C. 21 Time amount stirring was carried out. It is the request compound of a colorless needle shape crystal by distilling off under reduced pressure of a reaction solvent and recrystallizing the obtained residue from an ethyl-acetate-n-hexane. 10.7g (quantitive) It obtained.

[0052] IR spectrum (numax, KBr) cm⁻¹ : 3331, 1691, 1663, 1617, and 1592.MS Spectrum (EI/DI) m/z : 204 [(M+H)⁺] 148 and 104.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ ppm:1.13 (3H, d), 1.36 (9H, s), 3.92 (1H, m), 4.18 (2H, s), 6.85 (1H, d), 8.98 (1H, s) . [0053] example of reference 9 (— two — S — four — S —) — — — six — — — fluoro — — — two — — — five — — — — — dioxo — SUPIRO — [— a chroman — — — four — four — ' — — — imidazolidine —] — — — two — — — — [— N — ' — — (N-tert-butoxycarbonyl-L-alanyl) —] — KARUBO — hydrazide (2S, 4S) — — — six — — — fluoro — — A chroman -4, 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxylic acid 10.0g (35.7mmol) Thionyl chloride 100ml (1.37 mols) It adds and is 16. Time amount heating reflux was carried out. A superfluous thionyl chloride is distilled off under reduced pressure, and it is residue. [(2S, 4S)-6-fluoro-2' and chroman -4 and 5'-dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carbonyl chloride] It obtained. This residue DMF 50.0ml It dissolves and is triethylamine about this. 6.00ml (43.1mmol) It reaches. N-tert-butoxycarbonyl-L-alanyl hydrazide 7.98g (39.3mmol) DMF 50.0ml It drops and ranks second in a solution. 20 to 25 degree C 17 Time amount stirring was carried out. It is water to the residue which distilled off the reaction solvent under reduced pressure and was obtained. 200ml It added and ethyl acetate extracted. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out for the organic layer after desiccation with anhydrous sodium sulfate. They are a separation purification [expansion solvent and (1) CH₂Cl₂ by

the silica gel column chromatography about this residue. : MeOH = 20 : 1 and (2) EtOAc] The colorless crystal was obtained by carrying out. This crystal is recrystallized from ethyl acetate and it is 5.75g (34.6%) about the request compound of a colorless crystal. It obtained.

[0054] IR Spectrum (numax, KBr) cm^{-1} : 3279, 1776, 1730, 1491, 1262, and 1167. MS Spectrum (EI/DI) m/z : 347 (M+), 118, 330.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 1.23 (3H, d), 1.38 (9H, s), 2.17 (1H, dd), 2.44 (1H, dd), 4.06 (1H, m), 5.21 (1H, dd), 6.92 (1H, m), 6.99 (2H, m), 7.15 (1H, td), 8.36 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.28 (1H, s), 10.99 (1H, s).

[0055] example of manufacture 8 2S, (4S)-6-fluoro-2', 5'-chroman-4 and -dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-(N'-L-alanyl) KARUBO hydrazide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-dioxo SUPIRO [chroman-4, 4'-imidazolidine]-2-[N'-(N-tert-butoxycarbonyl-L-alanyl)] KARUBO hydrazide 5.37g (11.5mmol) -20 degree C It cools. In this, it is trifluoroacetic acid. 25.0ml (0.324 mols) is added and it is at a room temperature. 30 It stirred between parts. Residue after distilling off trifluoroacetic acid under reduced pressure Invar list A-21 which dissolved in 1,4-dioxane and was replaced by 1,4-dioxane It is 4.21g (quantitative) about the request compound of a colorless crystal by using and removing a trifluoroacetic acid salt. It obtained.

[0056] Melting point : 191-195 degree-C. IR Spectrum (numax, KBr) cm^{-1} : 3225, 3058, 1772, 1726, 1678, 1491, and 1206. MS Spectrum (EI/DI) m/z : 365 (M+), 347, 330, 294, 262, and 193.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 1.29 (3H, d), 2.16 (1H, dd), 2.47 (1H, dd), 3.66 (1H, q), 5.24 (1H, dd), 7.00 (2H, m), 7.18 (1H, td), 8.44 (1H, s). [0057] example of manufacture 9 2S and (4S)-1'-amino-6-fluoro-2', 5'-chroman-4 and -dioxo SUPIRO

[4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-chroman-4 and -dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide 1.00g (3.40mmol) And hydrazine hydrate 1.70g (34.0mmol) n-propanol 20.0ml Heating dissolution is carried out and it is 60. Time amount heating reflux was carried out. It is separation purification (CH₂Cl₂:MeOH = 10: an expansion solvent, 1) by the silica gel chromatography about the residue which distilled off under reduced pressure of a reaction solvent and was obtained. By carrying out, it is a request compound as a colorless crystal. 768mg (73.0%) It obtained.

[0058] IR Spectrum (numax, KBr) cm^{-1} : 3326, 1781, and 1725. MS Spectrum (EI/DI) m/z : 309 (M+) and 207.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 2.15 (1H, dd), 2.35 (1H, dd), 4.36 (2H, s), 4.72, 4.74 (2H, each s), 5.13 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.99 (1H, dd), 7.15 (1H, dt), 8.53 (1H, s), 9.54 (1H, s). [0059] example of manufacture 10 2S and (4S)-1'-amino-6-fluoro-2', 5'-chroman-4 and -dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxamide (2S, 4S)-6-fluoro-2', 5'-chroman-4 and -dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-carboxamide 670mg (2.40mmol) anhydrous it dissolves in N,N-dimethylformamide — making — the bottom of an argon ambient atmosphere Five to 10 degree C setting — sodium hydride 57.6mg (2.40mmol) adding — further — 20 degrees C setting — 30 It stirred between parts. obtained solution O-(2,4-dinitrophenyl) hydroxylamine 478mg (2.40mmol) five to 10 degree C — setting — adding — the bottom of these temperature conditions 1 time amount stirring — carrying out — subsequently — 20 degrees C setting — 1 Time amount stirring was carried out. the bottom of reduced pressure of a reaction solvent — setting — and — 50 degrees C it distills off under the following temperature conditions — making — residue 0.1N-hydrochloric-acid aqueous solution was added and the ether washed. It is a sodium hydrogencarbonate to this hydrochloric-acid acidic solution. Five to 10 degree C It added at temperature, and made with basicity, and, subsequently the solvent was made to distill off. It is separation purification (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1-20: an expansion solvent, 1) by the silica gel chromatography about the obtained residue. It is a request compound as a colorless crystal by carrying out and making the obtained crystal ***** from ethanol. 420mg (60.0%) It obtained.

[0060] IR Spectrum (numax, KBr) cm^{-1} : 3420, 3299, 1786, 1725, and 1671. MS Spectrum (EI/DI) m/z : 294 (M+), 207.1 H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 2.06 (1H, t), 2.41 (1H, dd), 4.73, 4.74 (2H, each s), 5.05 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 7.15 (1H, dt), 7.45, 7.69 (2H, each s), 8.53 (1H, s). [0061] Example of a drug effect pharmacological test 1 cow serum albumin 10mg [ml] /, fructose 400mmol And specimen 5mmol Included 20% DMSO Content 0.5 mols Phosphate buffer (pH 7.4) 37 degrees C 24 The time amount incubation was carried out. It is distilled water about the obtained reaction solution. 10 It double-dilutes and is excitation wavelength. 350nm and measurement wavelength of 428nm Fluorescence is measured. (Hitachi make F-4010 mold spectrophotofluorometer) It carried out and the rate of control by the specimen to fluorescence generating was computed by the following formula.

F4 : The fluorescence of a rate of control specimen a non-adding solution, the fluorescence of an F2 : specimen addition solution, the fluorescence of the solution of only F3 : cow serum albumin, fluorescence of the solution of only a fructose. (%) = $\frac{[(F1-F3-F4) - (F2-F3-F4)]}{(F1-F3-F4)} \times 100$

A result is the following table. 1 It was as being shown.

[0062]

[A table 1]

| 化 合 物 | 抑 制 率 (%) |
|------------|-----------|
| <u>本発明</u> | |
| 参考例 2 | 88.7 |
| 3 | 41.6 |
| 4 | 17.8 |
| 製造例 1 | 87.3 |
| 2 | 88.6 |
| 3 | 88.1 |
| 7 | 21.3 |
| <u>対照</u> | |
| アミノグアニジン | 86.9 |

[0063] Example of a drug effect pharmacological test 2 cow serum albumin 10mg (or lysozyme 10mg/ml)/ml Fructose 400mmol And specimen 5mmol pH 7.4 0.5 mols It dissolves in a phosphate buffer and is 37 degrees C. 7 The incubation during a day was carried out. After incubation, it is sodium-lauryl-sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis in a part of reaction mixture. (SDS-PAGE) It dissociated. Protein is dyed in Coomassie Brilliant Blue after migration, and it is a densitometer about the amount of coloring of a dyeing band. (Shimadzu make UV-265 mold) It measured. In quest of the ratio of the amount of polymerization proteins to the amount of total protein measured with the densitometer, it considered as polymerization degree. The rate of control to the protein polymerization of a specimen was computed by the following formula.

Rate of control (%) = $[(A-B) / A] \times 100A$: The polymerization degree at the time of specimen un-adding, B : Polymerization degree at the time of specimen addition.

A result is the following table. 2 It was as being shown.

[0064]

[A table 2]

| 化 合 物 | 蛋 白 の 種 類 | 抑 制 率 (%) |
|------------|-------------------|--------------|
| <u>本発明</u> | | |
| 参考例 2 | 牛血清アルブミン リゾチーム | 88.7 67.4 |
| <u>対照</u> | | |
| アミノグアニジン | 牛血清アルブミン リゾチーム | 70.7 59.3 |

[0065] Example of a drug effect pharmacological test 3 (toxicity test)

a thing typical among the compounds by this invention — acute toxicity test (internal use) List 4 Table of the following [result / of having performed the toxicity test by week iteration internal use] 3 and — 4 It is as being shown and it became clear that the compound by this invention was extremely excellent in operating safety.

[0066]

[A table 3]

| 被 験 化 合 物 | 動 物 | LD ₅₀ (mg/kg) |
|-----------------------|---------|--------------------------|
| <u>本発明</u> 参考例 2 | ラット (雄) | > 4000 |
| | ラット (雌) | > 4000 |
| 製造例 1 | ラット (雄) | > 4000 |
| | ラット (雌) | > 4000 |
| <u>対照</u> アミノグアニジン | ラット (雄) | 1900 |
| | ラット (雌) | 1300 |

[0067]

[A table 4]

| 被 験 化 合 物 | 動 物 | 無影響量 (mg/kg) |
|-----------------------|---------|--------------|
| <u>本発明</u> 参考例 2 | ラット (雄) | > 2000 |
| <u>対照</u> アミノグアニジン | ラット (雄) | 30 |

[0068] The compound by consideration this invention about a drug effect pharmacological test is a Maillard reaction product. (fluorescent material) The operation which shows generation depressant action (table 1), and controls the polymerization of the protein accompanying Maillard reaction advance was shown. (table 2) . these — the case where the operation is superior to the aminoguanidine which is a well-known Maillard reaction inhibitor — it is — and — again — toxicity test result (table 3 and 4) from — since toxicity was remarkably low as compared with aminoguanidine so that clearly, it became clear that usefulness is very high as prevention or the remedy object of the arteriosclerosis for which the administration over a long period of time is needed, diabetic complications, and aging.

[0069] Example of pharmaceutical preparation One Many following (tablet) components are blended, and it tablets with a conventional method, and is an active ingredient. 1 Per lock 50mg The addressing-contained tablet for internal use was obtained. in addition, the thing for which the loadings of the compound by this invention are changed — 1 Active-ingredient content per lock 1.0, 4.0, 5.0, and 10 or 25,100mg etc. — it can set up.

[0070]

Component Loadings active ingredient (example of manufacture compound of 1) 50 (g) sodium citrate 25 arginines Ten polyvinyl pyrrolidones 10 magnesium stearates 5 [0071] Example of pharmaceutical preparation Two Many following (capsule) components are blended, a capsule is filled up with a conventional method, and it is 1. It is an active ingredient per capsule. 10mg The addressing-contained capsule for internal use was obtained. in addition, the thing for which the loadings of the compound by this invention are changed — 1 Active-ingredient content per capsule 1.0, 4.0, 5.0, and 25 or 50,100mg etc. — it can set up.

[0072]

Component Loadings active ingredient (example of reference 2 compounds) 10 (g) lactose 70 amylum maydis 20

[0073]

[Effect of the Invention] General formula obtained by this invention II A compound or its salt shows the outstanding Maillard reaction inhibitory action, and its toxicity is also very low. the inside of these compounds — especially — 6-fluoro-2' and 5' — each spacial configuration of chroman -4 and - dioxo SUPIRO [4'-imidazolidine]-2-KARUBO hydrazide [(2R, 4R), (2R, 4S), and (2S, 4R) —] (2S, 4S) Maillard reaction inhibitory action is strong, and the compound which it has has the very low toxicity in internal use. Therefore, the compound by this invention is expected as a drug promising [as a Maillard reaction inhibitor / very] and effective in the prevention or the therapy of many diseases in accordance with the prevention or the therapy of arteriosclerosis for which prolonged medication is needed, prevention of diabetic complications or a therapy, and aging.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 6 - 1 3 5 9 6 8

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 5 月 17 日

| | | | | |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| (51) Int Cl ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C07D491/107 | | 7019-4C | | |
| A61K 31/415 | ABX | | | |
| | ADP | | | |
| | AED | 9360-4C | | |
| | AGZ | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 4 2 8 8 6 5 0

(22) 出願日 平成 4 年 (1992) 10 月 27 日

(71) 出願人 0 0 0 1 4 4 5 7 7

株式会社三和化学研究所

愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地

(72) 発明者 黒 野 昌 庸

名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社
三和化学研究所内

(72) 発明者 馬 場 豊

名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社
三和化学研究所内

(72) 発明者 山 口 卓 治

名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社
三和化学研究所内

(74) 代理人 弁理士 佐々木 功 (外 1 名)

最終頁に続く

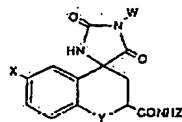
(54) 【発明の名称】 ヒダントイン誘導体及びその塩並びにこれらを有効成分とするメイラード反応阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

である。

【目的】 優れたメイラード反応阻害作用を示すヒダントイン誘導体を提供する。

【構成】 次式のヒダントイン誘導体又はその塩、並びにこれらを有効成分とするメイラード反応阻害剤。



〔式中 W は H, -NH₂ を; X は H、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基を; Y は O, S を; Z は H, -NHR'CR' は H, C₁₋₆ アシル基、-COCF₃, -COOR' (R' は C₁₋₆ アルキル基), -COCH(NH₂)-(CH₂)_n-CH₃ (n は 0-2 の整数) を意味する、但し W=Z=H の場合は除く〕

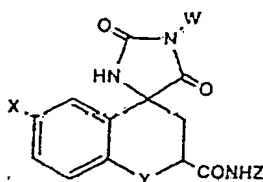
【効果】 高いメイラード反応阻害活性を有し、毒性も低いので、長期に連投を要する糖尿病合併症、老化に伴う諸疾患及び動脈硬化症等の予防・治療薬物として有用

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



【式中 W は水素原子又はアミノ基を意味し、X は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基又は $C_1 - C_6$ のアルコキシ基を意味し、Y は酸素原子又は硫黄原子を意味し、Z は水素原子又は $-NHR$ 基 [R は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアシル基、メチル置換フェニルスルフォニル基、 $COCF_3$ 基、 $COOR^1$ 基 (R^1 は $C_1 - C_6$ のアルキル基を意味する) 又は $-COCH(NH_2)(CH_2)_nCH_3$ 基を意味し、n は 0 - 2 の整数を意味する]、但し W が水素原子を意味する場合に Z が水素原子を意味することはなく、又 W が水素原子を意味し且つ Z が $-NH_2$ を意味している場合に、その立体構造が (2S, 4S) であるものは除く]にて示されるヒダントイン誘導体及びその塩。

【請求項2】 ヒダントイン誘導体が

- (1) (2R, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド、
- (2) (2S, 4R)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド、
- (3) (2R, 4R)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド、
- (4) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-アセチル)カルボヒドラジド、
- (5) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-メチルフェニルスルホニル)カルボヒドラジド、
- (6) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-tert-ブトキシカルボニル)カルボヒドラジド、
- (7) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-2-アミノプロピオニル)カルボヒドラジド、
- (8) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-トリフルオロアセチル)カルボヒドラジド、
- (9) (2S, 4S)-1'-アミノ-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド及び
- (10) (2S, 4S)-1'-アミノ-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

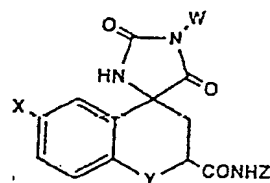
から選ばれたものであることを特徴とする、請求項 1

2

に記載のヒダントイン誘導体及びその塩。

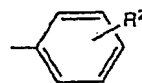
【請求項3】 一般式 (II)

【化2】



【式中 W は水素原子又はアミノ基を意味し、X は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基又は $C_1 - C_6$ のアルコキシ基を意味し、Y は酸素原子又は硫黄原子を意味し、Z は水素原子又は $-NHR$ 基 [R は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_1 - C_6$ のアシル基、基

【化3】



(R^2 は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基又は $C_1 - C_6$ のアルコキシ基を意味する)、ナフチル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、メチル置換フェニルスルフォニル基、 $COCF_3$ 基、 $COOR^1$ 基 (R^1 は $C_1 - C_6$ のアルキル基を意味する) 又は $-COCH(NH_2)(CH_2)_nCH_3$ 基を意味し、n は 0 - 2 の整数を意味する]、但し W 及び Z が共に水素原子を意味する場合を除く]にて示されるヒダントイン誘導体又はその塩を有効成分として示されることを特徴とする、メイラード反応阻害剤。

【請求項4】 有効成分が

- (1) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド、
- (2) (2R, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド、
- (3) (2S, 4R)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド、
- (4) (2R, 4R)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド、
- (5) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-メチル)カルボヒドラジド、
- (6) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-フェニル)カルボヒドラジド、
- (7) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-クロロフェニル)カルボヒドラジド、
- (8) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-メトキシフェニル)カルボヒドラジド、
- (9) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-ナフチル)カルボヒ

ドラジド、

(10) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-アセチル)カルボヒドラジド、

(11) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-メチルフェニルスルホニル)カルボヒドラジド、

(12) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-tert-ブトキシカルボニル)カルボヒドラジド、

(13) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-2-アミノプロピオニル)カルボヒドラジド、

(14) (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-トリフルオロアセチル)カルボヒドラジド、

(15) (2S, 4S)-1'-アミノ-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド及び

(16) (2S, 4S)-1'-アミノ-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

並びにこれらの塩から選ばれた少なくとも 1 つのものであることを特徴とする、請求項 3 に記載のメイラード反応阻害剤。

【請求項 5】 糖尿病合併症の予防又は治療のための請求項 3 又は 4 に記載のメイラード反応阻害剤。

【請求項 6】 動脈硬化の予防又は治療のための請求項 3 又は 4 に記載のメイラード反応阻害剤。

【請求項 7】 老化の予防又は治療のための請求項 3 又は 4 に記載のメイラード反応阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はヒダントイン誘導体及びその塩並びにこれらを有効成分とするメイラード反応阻害剤に係る。

【0002】

【従来の技術及びその課題】 近年糖尿病に伴う諸疾患、動脈硬化及び加齢に伴う老化現象の一因として、非酵素的グリコシル化 (nonenzymatic glycosylation) による蛋白の糖化 (メイラード反応) が注目されている。

【0003】 メイラード反応は、その初期段階として先ず還元糖と蛋白質のアミノ基とがグリケーションを生じ、アマドリ転移生成物を形成することから始まる。これが更に進行すると架橋重合した化合物 [以下においては、この化合物を AGE (advanced glycosylation end products) と略記する] を生ずる。AGE は黄褐色を呈し蛍光を発する物質であって、近くに存在する蛋白と結合して架橋を形成する性質を有している。AGE により架橋を形成した蛋白は種々の組織において障害を生じるものと

推定されている。

【0004】 糖尿病の場合には、血糖の上昇に比例してこの蛋白の非酵素的糖化が増加するが、これが糖尿病合併症を惹起する原因の 1 つになるとされている [A Cerami "Metabolism", Vol. 28, page 431 (1979) 及び V. M. Monier "New England Journal of Medicine", Vol. 314, page 403 (1986)]。この過程は又老化の一因とも考えられており、例えば老人性白内障、アテローム性動脈硬化症の病変、老化に伴う細血管の基底膜における肥厚及び腎臓の機能低下を惹起する腎糸球体基底膜の肥厚にも AGE の関与していることが確認されている [M. Brownlee "Science", Vol. 232, page 1629 (1986)]。

【0005】 ブラウンリー (M. Brownlee) 等は、アミノグアニジンが上記のメイラード反応を抑制することを報告し [上記の "Science", Vol. 232, page 1629 (1986)]、これによって上記のアミノグアニジンが老化に伴う疾患を予防する医薬品として注目されるようになった。しかしながら、アミノグアニジンの有用性はその毒性により相殺され、又この種の疾患には一般に長期投与が必要とされるので、その毒性が治療上において大きな課題となっている。即ち、現在迄の処、生体内でのメイラード反応を有効に阻害し且つ安全性に優れた物質は見い出されていないのが実状である。

【0006】

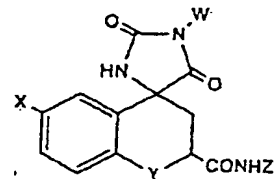
【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的はメイラード反応阻害作用において優れており且つ毒性が低い化合物を提供し、これによって糖尿病合併症、動脈硬化症及び老化に伴う諸疾患等の予防や治療を可能とすることにある。

【0007】

【課題を解決する手段及び作用】 本発明者等はメイラード反応を阻害することにより、前述の諸疾患を予防又は治療するのに有用な化合物を求めて幅広い研究を行ったところ、下記的一般式 (I) にて示されるヒダントイン誘導体及びその塩が強力なメイラード反応阻害作用を有し且つ毒性の低いことを見い出だして本発明を完成するに至った。

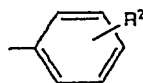
【0008】

【化 4】



【式中 W は水素原子又はアミノ基を意味し、X は水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₆ のアルキル基又は C₁-C₆ のアルコキシ基を意味し、Y は酸素原子又は硫黄原子を意味し、Z は水素原子又は -NHR 基 [R は水素原子、C₁-C₆ のアルキル基、C₁-C₆ のアシル基、基

【化5】



(R² は水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ のアルキル基又は C₁ - C₆ のアルコキシ基を意味する)、ナフチル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、メチル置換フェニルスルフォニル基、COCF₃ 基、COOR¹ 基 (R¹ は C₁ - C₆ のアルキル基を意味する) 又は -COCH(NH₂)(CH₂)_nCH₃ 基を意味し、n は 0 - 2 の整数を意味する、但し W 及び Z が共に水素原子を意味する場合を除く)

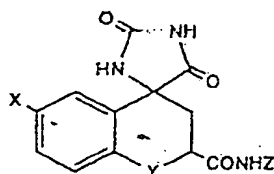
【0009】本発明による上記の化合物において、ハロゲン原子は弗素、塩素、臭素又は沃素であることができる。アルキル基は炭素数 1 - 6 の直鎖状、枝鎖状又は環状アルキル基である。アルコキシ基も同様に炭素数 1 - 6 の直鎖状、枝鎖状又は環状アルコキシ基を意味している。化合物の塩は医薬として許容し得るものを意味し、具体的にはナトリウム、カリウム、マグネシウム等の陽イオンとの塩を意味している。尚、本発明による化合物には 4 種の立体異性体が存在するが、本発明はこ

れらの異性体並びにそれらの混合物であるラセミ体をも対象としている。

【0010】一般式 (II) にて示される化合物の内、

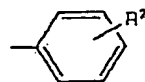
一般式 (III)

【化6】



【式中 X は水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ のアルキル基又は C₁ - C₆ のアルコキシ基を意味し、Y は酸素原子又は硫黄原子を意味し、Z は -NHR 基 (R は水素原子、C₁ - C₆ のアルキル基、アルケニル基、基

【化7】

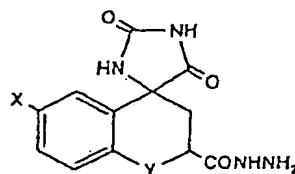


(R² は水素原子、C₁ - C₆ のアルキル基、ハロゲン原子又は C₁ - C₆ のアルコキシ基を意味する)、ナフチル基、ピリジル基、フリル基又はチエニル基を意味する] にて示されるヒダントイン誘導体又はその塩はアルドース還元酵素阻害作用を有しており、糖尿病合併症の予防と治療に有効な化合物として特許出願がなされており、その公開公報に製法も開示されている (特開平 3 - 106 885 公報)。

【0011】本発明者等は、今回これ等の化合物及びその誘導体に関してメイラード反応阻害作用を調べた処、いずれも活性を示した。これらの化合物、殊に一般式

(IV)

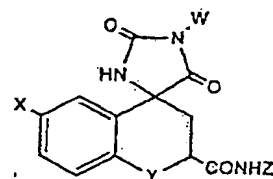
【化8】



(式中 X は水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ のアルキル基又は C₁ - C₆ のアルコキシ基を意味し、Y は酸素原子又は硫黄原子を意味する) にて示される化合物は優れた効果を有しており、メイラード反応阻害剤として極めて有望であることが判明した。

【0012】又、一般式 (II) にて示される化合物の内、一般式 (I)

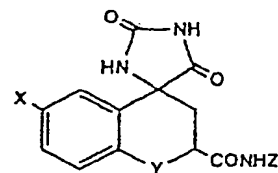
【化9】



【式中 W は水素原子又はアミノ基を意味し、X は水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ のアルキル基又は C₁ - C₆ のアルコキシ基を意味し、Y は酸素原子又は硫黄原子を意味し、Z は水素原子又は -NHR 基 (R は水素原子、C₁ - C₆ のアシル基、メチル置換フェニルスルフォニル基、COCF₃ 基、COOR¹ 基 (R¹ は C₁ - C₆ のアルキル基を意味する) 又は -COCH(NH₂)(CH₂)_nCH₃ 基を意味し、n は 0 - 2 の整数を意味する]、但し W が水素原子を意味する場合に Z が水素原子を意味することなく、又 W が水素原子を意味し且つ Z が -NH₂ を意味している場合に、その立体構造が (2S, 4S) であるものは除く) にて示されるヒダントイン誘導体 及びその塩は新規物質である。

【0013】尚、一般式 (I) にて示される化合物の内、一般式 (V)

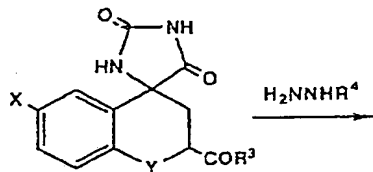
【化10】



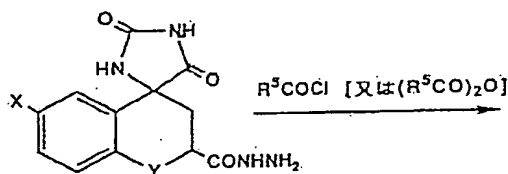
【式中 X は水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ のアルキル基又は C₁ - C₆ のアルコキシ基を意味し、Y は酸素原子又は硫黄原子を意味し、Z は -NHR 基 (R は C₁ - C₆ のアシル基、メチル置換フェニルスルフォニル基、COCF₃ 基、COOR¹ 基 (R¹ は C₁ - C₆ のアルキル基を意味する) 又は -COCH(NH₂)(CH₂)_nCH₃ 基を意味し、n は 0

7

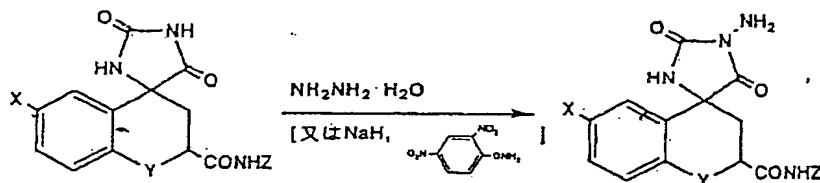
-2の整数を意味する])にて示されるヒダントイン誘導体又はその塩は化合物(IV)のプロドラッグとして極めて有用であり、これ等のプロドラッグは経口投与する場合に吸収性を高め(生物学的利用率の向上)、又作用時間の延長(薬効持続性)等をもたらすことが判明した。



[R³ はハロゲン原子、C₁ - C₆ のアルコキシ基を意味し、R⁴ は水素原子、アシル、アルコキシカルボニル、メチル置換フェニルスルフォニル、トリフルオロメチルカルボニル、アミノアルキル基(アミノ基の保護-脱保護を含む)を意味し、X 及び Y は前記の意味を有する]



[R⁵ はトリフルオロメチル、アミノアルキル(アミノ基の保護脱保護を含む)を意味し、X 及び Y は前記の意味を有する]



(Z は水素原子又はアミノ基を意味し、X 及び Y は前記の意味を有する)

【0017】尚、上記の各ルートで合成する場合の出発物質は特開昭63-57588及び特開平3-106885公報に開示されている方法により容易に製造することができる。

【0018】

【医薬とする場合の剤型及び投与量】本発明による化合物又はその塩を有効成分として製剤化する場合の剤型に格別な制限はなく、従って錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤のような固形製剤となすことも、溶液、懸濁液、乳剤のような液状製剤となすこともでき、これらの製剤化は常法により行うことができる。

【0019】固形製剤となす場合にはデンプン、乳糖、グルコース、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等の賦形剤を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を用いることができる。

8

【0014】一般式(1)にて示される化合物は下記の3ルートの何れかによって容易に合成することができる。

ルート A

【化11】

【0015】ルート B

【化12】

【0016】ルート C

【化13】

【0020】液状製剤となす場合には安定化剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。

【0021】本発明による化合物又はその塩の投与量はその種類、剤型、疾患の程度、患者の年齢等のファクタに依存するが、通常成人に対し0.1-500mg/day程度、特に1-150mg/day程度が適当である。

【0022】

【実施例等】次に参考例、製造例、薬効薬理試験例、毒性試験例及び製剤例を掲げ、これらにより本発明を更に明確に且つ具体的に説明する。尚、立体配置を示す"2R", "2S", "4R", 及び"4S"はイタリック体を以て表示すべきではあるが、外字となるので、通常の英数字を以て表示する。

【0023】参考例 1

(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 n-プロピルエステ

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 5.0g (56mmol), n-プロピルアルコール 20ml (268mmol) 及びベンゼン 50ml (56mmol) の溶液中に、硫酸 125ml (2.35mmol) を滴下し、水分離器を付して、5 時間還流させた。反応溶液を濃縮して半量になし、この濃縮液に5% 炭酸水素ナトリウム 50ml 及び酢酸エチル 100ml を加え、酢酸エチル抽出を行った。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、次いで溶媒を減圧下に留去させ、得られた残渣に水 50ml を添加して 1 時間攪拌し、析出した結晶を濾取し、乾燥させることにより所望化合物を 5.60g (97.1%) 得た。

【0024】融点 : 197 - 200°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3340, 3265, 1788, 1750, 1720

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 322 (M^+), 192.

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm :

0.92 (3H, t),
1.68 (2H, sextet),
2.21, 2.63 (2H, m),
4.20 (2H, l),
5.38 (1H, dd),
6.90 - 7.50 (3H, m),
8.48 (1H, s),
11.10 (1H, s).

$[\alpha]_D^{25}$ (26°C) : +165° ($c = 1.0$, メタノール).

【0025】参考例 2

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド

参考例 1 に記載の方法により得られた (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 n-プロピルエステル 9.25g (28.7mmol), n-プロピルアルコール 24.5ml (327mmol) 及びトルエン 18ml (169mmol) の溶液中に、抱水ヒドラジン 2.21ml (57.4mmol) を加え、7 時間加熱還流した。次に、15 - 20°C で 15 時間攪拌した後に析出した結晶を濾取し、n-プロピルアルコール 30ml で洗浄し、無色の結晶を得た。この結晶をエタノールから再結晶させることにより所望化合物を 5.77g (68.4%) 得た。

【0026】融点 : 277 - 278°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3450, 3330, 3060, 1775, 1725, 1660.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 294 (M^+), 235, 192.

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm :

2.13 (1H, dd),
2.40 (1H, dd),
4.39 (2H, s),
5.10 (1H, dd),
6.9 - 7.2 (3H, m),
8.38 (1H, s).

9.59 (1H, s),

11.00 (1H, s)

$[\alpha]_D^{25}$ (25°C) : +139° ($c = 1.0$, メタノール)

【0027】参考例 3

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-メチル)カルボヒドラジド

参考例 1 に記載の方法により得た (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 n-プロピルエステル 30.0g (93.1mmol) を n-プロパノール 800ml に溶解し、この溶液にメチルヒドラジン 44.2g (931mmol) を添加し、アルゴン気流下で 18 時間加熱還流した。反応終了後に減圧下で反応溶液を濃縮して半量となし、析出した結晶を濾取した。減圧下で濾液を更に濃縮し、残渣に水 100ml を添加し、析出した結晶を濾取し、減圧下で乾燥させることにより、無色結晶として所望化合物を 20.3g (70.9%) 得た。

【0028】融点 : 276 - 278°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3430, 3060, 1775, 1730, 1660.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 308 (M^+), 278, 235, 192

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm :

2.12 (2H, dd),
2.41 (1H, dd),
2.47 (3H, s),
4.97 (1H, brs),
5.09 (1H, dd),
6.9 - 7.2 (3H, m),
8.39 (1H, s),
9.85 (1H, s),
11.02 (1H, s).

$[\alpha]_D^{25}$ (25°C) : +137° ($c = 1.0$, メタノール)

【0029】参考例 4

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-フェニル)カルボヒドラジド

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 20.0g (71.4mmol) を塩化チオニル 24.9ml (3.57mol) 中に添加し、22 時間加熱還流した。次いで、減圧下に過剰の塩化チオニルを留去することにより (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸クロライドの粗結晶を定量的に得た。この酸クロライドをN, N-ジメチルホルムアミド 200ml に溶解し、この溶液にフェニルヒドラジン 15.6g (143mmol) 及びトリエチルアミン 14.4g (143mmol) を添加して 25°C で 18 時間攪拌した。反応混合物に蒸留水 600ml を添加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を採取して水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留

去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 20 : 1$) により分離精製し、得られた結晶を 50% エタノールから再結晶させることにより無色針状晶として所望化合物を 17.4g (65.9%) 得た。

【0030】融点: 254 - 255°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3520, 3400, 3060, 1775, 1735, 1670

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 370 (M^+), 307, 278, 235, 192

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm:

2.19 (1H, dd),

2.52 (1H, dd),

5.20 (1H, dd),

6.7 - 6.8 (5H, m),

6.9 - 7.2 (3H, m),

7.84 (1H, s),

8.39 (1H, s),

10.25 (1H, s),

11.02 (1H, s).

$[\alpha]_D$ (25°C): +130° ($c = 1.0$, メタノール).

【0031】参考例 5

(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-クロロフェニル)カルボヒドラジド

参考例 3 に記載の方法と同様にして、但しフェニルヒドラジンの代わりに 4-クロロフェニルヒドラジンを 20.4g (143mmol) 用いることにより所望化合物を 21.7g (75.1%) 得た。

【0032】融点: 169 - 171°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3510, 3400, 3060, 1775, 1735, 1670.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 404 (M^+), 192.

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm:

2.19 (1H, dd),

2.50 (1H, dd),

5.26 (1H, dd),

6.9 - 7.2 (3H, m),

7.18 (2H, d),

8.00 (1H, s),

8.36 (1H, s),

10.27 (1H, s),

11.01 (1H, s).

$[\alpha]_D$ (25°C): +121° ($c = 1.0$, メタノール).

【0033】参考例 6

(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-メトキシフェニル)カルボヒドラジド

参考例 3 に記載の方法と同様にして、但しフェニルヒドラジンの代わりに 4-メトキシフェニルヒドラジンを

19.7g (143mmol) 用いることにより所望化合物を 22.3g (78.0%) 得た。

【0034】融点: 154 - 157°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3400, 3060, 1775, 1730, 1690

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 400 (M^+), 137

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm:

2.22 (1H, dd),

2.50 (1H, dd),

10.5.23 (1H, dd),

6.6 - 7.2 (7H, m),

7.51 (1H, d),

8.38 (1H, s),

10.22 (1H, d),

11.03 (1H, s).

$[\alpha]_D$ (25°C): +127° ($c = 1.0$, メタノール).

【0035】参考例 7

(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-(N'-1-ナフチル)カルボヒドラ

ジド

参考例 3 に記載の方法と同様にして、但しフェニルヒドラジンの代わりに 1-ナフチルヒドラジンを 20.4g (143mmol) 用いることにより所望化合物を 22.7g (75.8%) 得た。

【0036】融点: 285 - 288°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3370, 3330, 3060, 1780, 1735, 1680

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 420 (M^+), 143.

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6) δ ppm:

30.2.27 (1H, dd),

2.55 (1H, dd),

5.36 (1H, dd),

6.7 - 8.2 (10H, m),

8.34 (1H, s),

8.38 (1H, s),

10.40 (1H, s),

11.03 (1H, s).

$[\alpha]_D$ (25°C): +131° ($c = 1.0$, メタノール).

【0037】製造例 1

40. (2R,4R)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド

参考例 2 に記載の方法と同様にして、但し出発原料として (2R,4R)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 *n*-プロピルエステル (9.25g, 28.7mmol) を用いることにより、所望化合物を 5.33g (63.2%) 得た。

【0038】融点: 277 - 278°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3450, 3330, 3060, 1775, 1725, 1660.

50. MS スペクトル (EI/DI) m/z : 294 (M^+)

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

2 14, 2 39 (2H, m),

4 36 (2H, s),

5 11 (1H, dd),

6 93 - 7 17 (3H, m),

8 33 (1H, s),

9 54 (1H, s),

10 98 (1H, s).

[α]_D (25°C) : -161° (c = 1.0, メタノール).

【0039】製造例 2

(2R, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド

参考例 2 に記載の方法と同様にして、但し出発原料として (2R, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 n-プロピルエステル (9.25g, 28.7mmol) を用いることにより、所望化合物を 4.00g (47.4%) 得た。

【0040】融点 : 171 - 175°C.

IR スペクトル (ν_{max}, KBr) cm⁻¹ : 3430, 3330, 3060, 1775, 1725, 1665.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 294 (M⁺).

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

2 22, 2 34 (2H, m),

4 37 (2H, s),

4 57 (1H, dd),

6.84 - 7.21 (3H, m),

8.84 (1H, s),

9 48 (1H, brs),

10 98 (1H, br).

[α]_D (25°C) : -99° (c = 1.0, メタノール)

【0041】製造例 3

(2S, 4R)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド

参考例 2 に記載の方法と同様にして、但し出発原料として (2S, 4R)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 n-プロピルエステル (9.25g, 28.7mmol) を用いることにより、所望化合物を 3.64g (43.1%) 得た。

【0042】融点 : 168 - 171°C.

IR スペクトル (ν_{max}, KBr) cm⁻¹ : 3430, 3330, 3050, 1775, 1725, 1665.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 294 (M⁺).

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

2 22, 2 34 (2H, m),

4 37 (2H, s),

4 57 (1H, dd),

6 83 - 7 21 (3H, m),

8 83 (1H, s),

9 48 (1H, brs),

10 98 (1H, br).

[α]_D (25°C) : +97° (c = 1.0, メタノール)

【0043】製造例 4

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-4-メチルフェニルスルホニル)カルボヒドラジド

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 6.85g (24.5mmol)

に塩化チオニル 70ml (960mmol) を添加し、18時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去して、

- 10 残渣 {(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボニルクロライド} を得た。この残渣を DMF 70ml に溶解し、これにトリエチルアミン 3.90ml (28.0mmol) 及び p-トルエンスルフォニルヒドラジド 4.56g (24.5mmol) を添加し、20 - 25 °C にて 4 時間攪拌した。反応混合物に水 30ml を加え、1N-塩酸水溶液にて pH 1 とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して、残渣 6.66g を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製 (展開溶媒、EtOAc : n-hexane = 2 : 1) することにより無色結晶の所望化合物を 5.09g (46.4%) 得た。

【0044】融点 : 164 - 166°C.

IR スペクトル (ν_{max}, KBr) cm⁻¹ : 3264, 1779, 1732, 1597, 1491, 1165.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 448 (M⁺), 390, 264, 193

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

1.95 (1H, dd),

2.23 (1H, dd),

30 2.38 (3H, s),

5.07 (1H, dd),

6.97 (2H, m),

7.15 (1H, td),

7.37 (2H, d),

7.71 (2H, d),

8.37 (1H, s),

9.98 (1H, s),

10.65 (1H, s),

11.05 (1H, s)

40 【0045】製造例 5

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-tert-ブトキシカルボニル)カルボヒドラジド

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 10.0g (35.7mmol)

に塩化チオニル 100ml (1.37mol) を添加し、18 時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去して、残渣 {(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ

[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボニルクロラ

50 イド} を得た。この残渣を DMF 100ml に溶解し、これ

にトリエチルアミン 9.94ml (71.4mmol) 及び tert-ブトキシカルバザート 4.71g (35.6mmol) を添加し、20 - 25°C にて 4 時間攪拌した。反応混合物に水 100ml を添加し、1N-塩酸水溶液にて pH 3 とした後に酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して残渣 6.40g を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製 (展開溶媒、EtOAc・n-hexane=2・1) することにより無色結晶の所望化合物を 4.80g (34.1%) 得た。

【0046】融点・165 - 167°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3281, 1779, 1732, 1491, 1262, 1163

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 294 (M^+ -100), 235, 192, 164.

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm:

1.41 (9H, s),
2.11 (1H, t),
2.44 (1H, d),
5.16 (1H, d),
7.00 (2H, m),
7.17 (1H, td),
8.42 (1H, s),
8.93 (1H, s),
10.13 (1H, s),
11.08 (1H, s).

【0047】製造例 6

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-アセチル)カルボヒドラジド
(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 10.0g (35.7mmol) に塩化チオニル 100ml (1.37mol) を添加し、17 時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去して、残渣 ((2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボニルクロライド) を得た。この残渣を DMF 50.0ml に溶解し、これをトリエチルアミン 6.00ml (43.1mmol) 及びアセトヒドラジド 2.65g (35.8mmol) の DMF 50.0ml 溶液中に滴下し、次いで 20 - 25°C にて 19 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣に水 100ml を添加し、攪拌し、生じた結晶を濾取した。得られた結晶をメタノールより再結晶させることにより無色結晶の所望化合物を 7.71g (64.3%) 得た。

【0048】融点・286 - 295°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3403, 3355, 3182, 1781, 1734, 1637, 1489

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 336 (M^+), 294, 262, 192

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm:

1.88 (3H, s).

2.15 (1H, dd),
2.46 (1H, dd),
5.20 (1H, dd),
7.00 (2H, m),
7.17 (1H, td),
8.44 (1H, s),
9.90 (1H, s),
10.25 (1H, s),
11.18 (1H, s).

10 【0049】製造例 7

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-トリフルオロアセチル)カルボヒドラジド

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド 8.00g (27.2mmol) をアルゴン雰囲気下で乾燥ピリジン 80ml に溶解し、-20°C に冷却した。この中に無水トリフルオロ酢酸 3.90ml (27.6mmol) を緩徐に滴下した。5 - 15°C にて 20 時間攪拌した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた油状物を水-酢酸エチルに懸濁させ、生じた結晶を濾取し、乾燥することにより無色結晶の所望化合物を 10.6g (99.3%) 得た。

【0050】融点・167 - 169°C.

IR スペクトル (ν_{max} , KBr) cm^{-1} : 3426, 3283, 3227, 1726, 1692, 1570, 1491, 1213, 1194, 1165.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 390 (M^+), 262, 234, 219, 192.

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm:

2.13 (1H, t),
2.53 (1H, d),
5.27 (1H, d),
7.03 (2H, m),
7.19 (1H, td),
8.43 (1H, s),
10.80 (1H, s),
11.10 (1H, s),
11.52 (1H, s).

【0051】参考例 8

N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルヒドラジド

40 N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン 10.0g (52.9mmol) 及び炭酸カリウム 10.2g (73.8mmol) をアセトン 100ml に懸濁させた。この中に硫酸ジメチル 6.00ml (63.4mmol) を滴下し、10 - 15°C にて 15 時間攪拌した。反応溶液にメタノール 5.0ml を添加し、生じた結晶を濾去し、濾液を減圧下で留去した。残渣にジクロルメタンを添加し、不溶物を濾去し、溶媒を留去して無色油状のメチル N-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノプロピオネート 10.7g (定量的) を得た。この油状物をメタノール 50ml に溶解し、これにヒドラジンモノハイドレート 10.3ml (212mmol) を添加し、15 - 20°C にて 21 時間

攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶することにより無色針状晶の所望化合物を 10.7g (定量的) 得た。

【0052】IR スペクトル (ν , ..., KBr) cm^{-1} : 3331, 1691, 1663, 1617, 1592

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 204 [(M+H)⁺], 148, 104

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

1.13 (3H, d),
1.36 (9H, s),
3.92 (1H, m),
4.18 (2H, s),
6.85 (1H, d),
8.98 (1H, s).

【0053】参考例 9

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-[N'-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニル)]カルボヒドラジド

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 10.0g (35.7mmol)

に塩化チオニル 100ml (1.37mol) を添加し、16 時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを減圧下留去して、残渣 {(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボニルクロライド} を得た。この残渣を DMF 50.0ml に溶解し、これをトリエチルアミン 6.00ml (43.1mmol) 及び N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニルヒドラジド 7.98g (39.3mmol)

の DMF 50.0ml 溶液中に滴下し、次いで 20 - 25°C にて 17 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水 200ml を添加し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製(展開溶媒、(1) CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1, (2) EtOAc) することにより無色結晶を得た。この結晶を酢酸エチルより再結晶して、無色結晶の所望化合物を 5.75g (34.6%) 得た。

【0054】IR スペクトル (ν , ..., KBr) cm^{-1} : 3279, 1776, 1730, 1491, 1262, 1167.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 347 (M⁺ -118), 330

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

1.23 (3H, d),
1.38 (9H, s),
2.17 (1H, dd),
2.44 (1H, dd),
4.06 (1H, m),
5.21 (1H, dd),
6.92 (1H, m),
6.99 (2H, m),
7.15 (1H, td),
8.36 (1H, s),

9.87 (1H, s),

10.28 (1H, s),

10.99 (1H, s).

【0055】製造例 8

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-(N'-L-アラニル)カルボヒドラジド

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-[N'-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニル)]カルボヒドラジド 5.37g (11.5mmol) を -20°C に冷却し、この中にトリフルオロ酢酸 25.0ml (0.324mol) を添加し、室温にて 30 分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下で留去した後、残渣を 1, 4-ジオキサンに溶解し、1, 4-ジオキサンで置換したアンバリスト A-21 を用いてトリフルオロ酢酸塩をはずすことにより無色結晶の所望化合物を 4.21g (定量的) 得た。

【0056】融点 : 191 - 195°C.

IR スペクトル (ν , ..., KBr) cm^{-1} : 3225, 3058, 1772, 1726, 1678, 1491, 1206.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 365 (M⁺), 347, 330, 294, 262, 193.

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

1.29 (3H, d),
2.16 (1H, dd),
2.47 (1H, dd),
3.66 (1H, q),
5.24 (1H, dd),
7.00 (2H, m),
7.18 (1H, td),
8.44 (1H, s).

【0057】製造例 9

(2S, 4S)-1'-アミノ-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド

(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジド 1.00g (3.40mmol) 及び抱水ヒドラジン 1.70g (34.0mmol) を n-プロパノール 20.0ml に加熱溶解させ、60 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製(展開溶媒、C H₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) することにより、無色結晶として所望化合物を 768mg (73.0%) 得た。

【0058】IR スペクトル (ν , ..., KBr) cm^{-1} : 3326, 1781, 1725.

MS スペクトル (EI/DI) m/z : 309 (M⁺), 207.

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

2.15 (1H, dd),
2.35 (1H, dd),
4.36 (2H, s),
4.72, 4.74 (2H, each s),
5.13 (1H, dd),

6 91 (1H, dd),
6 99 (1H, dd),
7 15 (1H, dt),
8 53 (1H, s),
9 54 (1H, s).

【0059】製造例 10

(2S, 4S)-1'-アミノ-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ
[クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド
(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[クロマン-
4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド 670mg (2.40mmol) を無水 N, N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、アルゴン雰囲気下に 5 - 10°C において水素化ナトリウム
57.6mg (2.40mmol) を添加し、更に 20°C において 30
分間攪拌した。得られた溶液に 0-(2, 4-ジニトロフェ
ニル)ヒドロキシルアミン 478mg (2.40mmol) を 5 - 1
0°C において添加し、この温度条件下で 1 時間攪拌し、
次いで 20°C において 1 時間攪拌した。反応溶媒を減
圧下において且つ 50°C 以下の温度条件下で留去させ、
残渣に 0.1N-塩酸水溶液を添加し、エーテルにて洗浄し
た。この塩酸性溶液に炭酸水素ナトリウムを 5 - 10
°C の温度で添加して塩基性となし、次いで溶媒を留去
させた。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
により分離精製(展開溶媒、CH₂Cl₂・MeOH = 50・1 -
20・1) し、得られた結晶をエタノールから再結晶させ
ることにより、無色結晶として所望化合物を 420mg (6
0.0%) 得た。

【0060】IR スペクトル (ν_{max}, KBr) cm⁻¹ 3420,
3299, 1786, 1725, 1671

MS スペクトル (EI/DI) m/z 294 (M⁺), 207

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

2 06 (1H, t),
2.41 (1H, dd),
4 73, 4.74 (2H, each s),
5.05 (1H, dd),
6.91 (1H, dd),
7 02 (1H, dd),
7 15 (1H, dt),
7 45, 7 69 (2H, each s),
8.53 (1H, s).

【0061】薬効薬理試験例 1

牛血清アルブミン 10mg/ml、フルクトース 400mmol 及
び検体 5mmol を含む 20% DMSO 含有 0.5mol 磷酸緩衝液
(pH 7.4) を 37°C で 24 時間インキュベーションし
た。得られた反応溶液を蒸留水により 10 倍希釈し、励
起波長 350nm、測定波長 428nm で蛍光を測定(日立製作
所製の F-4010 型分光蛍光光度計)し、蛍光発生に対す
る検体による抑制率を下記の式により算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \{[(F1-F3-F4)-(F2-F3-F4)]/(F1-F3-F4)\} \times 100$$

F1 : 検体非添加溶液の蛍光、

F2 : 検体添加溶液の蛍光、

F3 : 牛血清アルブミンだけの溶液の蛍光、

F4 : フルクトースだけの溶液の蛍光。

結果は下記の表 1 に示される通りであった。

【0062】

【表 1】

| 化 合 物 | 抑 制 率 (%) |
|------------|-----------|
| 本発明 | |
| 参考例 2 | 88.7 |
| 3 | 41.6 |
| 4 | 17.8 |
| 製造例 1 | 87.3 |
| 2 | 88.6 |
| 3 | 88.1 |
| 7 | 21.3 |
| 対照 | |
| アミノグアニジン | 86.9 |

【0063】薬効薬理試験例 2

牛血清アルブミン 10mg/ml (又はリゾチーム 10mg/ml)
と、フルクトース 400mmol 及び検体 5mmol を pH 7.4
の 0.5mol 磷酸緩衝液に溶解し、37°C で 7 日間インキ
ュベーションした。インキュベート後に、反応液の一部
をラウリル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミド・ゲル
電気泳動法 (SDS-PAGE) により分離した。泳動後、クー

マシーブリリアントブルーにて蛋白を染色し、染色バン
ドの発色量をデンシトメーター(島津製作所製の UV-26
5 型)で測定した。デンシトメーターにより測定した総
蛋白量に対する重合蛋白量の比率を求めて重合度とし
た。検体の蛋白重合に対する抑制率は下記の式により算
出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(A - B)/A] \times 100$$

A・検体非添加時の重合度、

【0064】

B・検体添加時の重合度。

【表2】

結果は下記の表 2 に示される通りであった。

| 化 合 物 | 蛋 白 の 種 類 | 抑制率 (%) |
|----------|-----------|---------|
| 本発明 | 牛血清アルブミン | 88.7 |
| 参考例 2 | リゾチーム | 67.4 |
| 対照 | 牛血清アルブミン | 70.7 |
| アミノグアニジン | リゾチーム | 59.3 |

【0065】薬効薬理試験例 3 (毒性試験)

本発明による化合物の内で代表的なものについて急性毒性試験 (経口投与) 並びに 4 週間反復経口投与による毒性試験を行った結果は下記の表 3 及び 4 に示される

通りであり、本発明による化合物は使用安全性において極めて優れていることが半明した。

【0066】

【表3】

| 被 験 化 合 物 | 動 物 | LD ₅₀ (mg/kg) |
|-----------|---------|--------------------------|
| 本発明 | | |
| 参考例 2 | ラット (雄) | > 4000 |
| | ラット (雌) | > 4000 |
| 製造例 1 | ラット (雄) | > 4000 |
| | ラット (雌) | > 4000 |
| 対照 | | |
| アミノグアニジン | ラット (雄) | 1900 |
| | ラット (雌) | 1300 |

【0067】

30 【表4】

| 被 験 化 合 物 | 動 物 | 無影響量 (mg/kg) |
|-----------|---------|--------------|
| 本発明 | | |
| 参考例 2 | ラット (雄) | > 2000 |
| 対照 | | |
| アミノグアニジン | ラット (雄) | 30 |

【0068】薬効薬理試験に関する考察

本発明による化合物はメイラード反応産物 (蛍光物質) の生成抑制作用を示し (表 1)、又メイラード反応進行に伴う蛋白の重合を抑制する作用を示した (表 2)。これらの作用は公知のメイラード反応阻害剤であるアミノグアニジンよりも優れている場合があり、且つ又毒性試験結果 (表 3 及び 4) から明らかなようにアミノグアニジンと比較して毒性が著しく低いので、長期にわたる投与が必要とされる動脈硬化や糖尿病合併症、老化の予防又は治療薬物として極めて有用性の高いものであることが半明した。

40 【0069】製剤例 1 (錠剤)

下記の諸成分を配合し、常法により打錠して、活性成分を 1 錠当たり 50mg 宛含有する経口投与用錠剤を得た。尚、本発明による化合物の配合量を変ずることにより、1 錠当たりの活性成分含有量を 1.0、4.0、5.0、10、25、100mg 等に設定することができる。

【0070】

成分

活性成分 (製造例 1 の化合物)

クエン酸ナトリウム

50 アルギニン

配合量

50 (g)

25

10

ポリビニルピロリドン 10
 ステアリン酸マグネシウム 5
 【0071】製剤例 2 (カプセル剤)
 下記の諸成分を配合し、常法によりカプセルに充填し、1 カプセル当り活性成分を 10mg 宛含有する経口投与用カプセル剤を得た。尚、本発明による化合物の配合量を変ずることにより、1 カプセル当りの活性成分含有量を 10、40、50、25、50、100mg 等に設定することができる。
 【0072】

| 成分 | 配合量 |
|-------------------|--------|
| 活性成分 (参考例 2 の化合物) | 10 (g) |
| 乳糖 | 70 |
| トウモロコシ澱粉 | 20 |

【0073】

【発明の効果】本発明により得られる一般式 II の化合物又はその塩は優れたメイラード反応阻害作用を示し、かつ毒性も極めて低い。これらの化合物の中で、殊に 6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボヒドラジドの各立体構造 [(2R,4R)、(2R,4S)、(2S,4R)、(2S,4S)] を有する化合物はメイラード反応阻害作用が強く且つ経口投与における毒性が極めて低い。従って、本発明による化合物はメイラード反応阻害剤として極めて有望であり、長期間の薬物投与が必要とされる動脈硬化の予防又は治療、糖尿病合併症の予防又は治療及び老化に伴う諸疾患の予防又は治療に有効な薬物として期待される。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|------|---------|------------------------|--------|
| C07D495/10 | | 9165-4C | | |
| /(C07D491/107 | | | | |
| 233:00 | | | | |
| 311:00) | | | | |
| (C07D495/10 | | | | |
| 233:00 | | 9360-4C | | |
| 335:00) | | 7252-4C | | |
| (72)発明者 海 野 良 一 | | | (72)発明者 澤 井 喜 一 | |
| 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | | | 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | |
| 三和化学研究所内 | | | 三和化学研究所内 | |
| (72)発明者 木 村 浩 基 | | | | |
| 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | | | | |
| 三和化学研究所内 | | | | |
| (72)発明者 稲 垣 英 晃 | | | | |
| 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | | | | |
| 三和化学研究所内 | | | | |
| (72)発明者 富 谷 昇 | | | | |
| 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | | | | |
| 三和化学研究所内 | | | | |
| (72)発明者 鈴 木 猛 志 | | | | |
| 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | | | | |
| 三和化学研究所内 | | | | |
| (72)発明者 伴 正 敏 | | | | |
| 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | | | | |
| 三和化学研究所内 | | | | |
| (72)発明者 日 比 千 尋 | | | | |
| 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 | | | | |
| 三和化学研究所内 | | | | |